



台灣水體中抗腫瘤藥物之 流佈、自然光分解及環境風險

林彥妘／國立臺灣大學環境工程學研究所 博士後研究員

林郁真／國立臺灣大學環境工程學研究所 教授

過去十幾年環境水體中偵測到的藥物已被認定為污染物並歸納為「新興污染物」(emerging contaminants or chemicals of emerging concern)。在許多藥物種類中，尤以抗腫瘤藥物被視為可能對水中非靶標物種 (non-target species) 具特殊之風險且不容忽視 (Kümmerer 2004)。殘留於污水處理後放流水中之藥物具有不易被生物降解與吸附之特性，且台灣污水系統大部分排放至淺水河川，加上台灣地理位置處於亞熱帶且陽光充足，是故探討藥物之環境水體宿命及風險時，其自然光宿命為極具重要性之研究。

抗癌藥物之特性

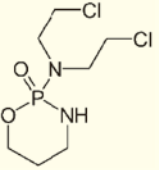
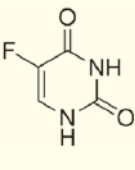
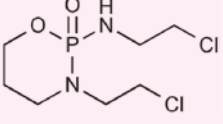
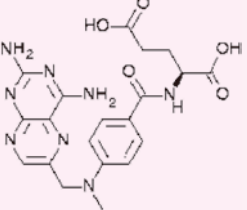
職業暴露於化療劑 (藥物用於治療癌症) 長期以來被視為一種潛在的健康危害。然而，暴露於化療藥物不限於藥物被製備和施用到病人的健康設施，其可透過環境水體與之接觸，甚至更廣泛地影響當地居民和生態系統。患者食用後，這些藥物可能經由污水釋放到環境水體中，或未使用的藥物可能會與垃圾併同處理。然而抗腫瘤藥物於人體及環境中不易在短時間內完全代謝降解，由於癌症病患數量遽升，治療癌症用的抗腫瘤藥物使用量隨之大幅增加，使得世界各地之廢污水與環境水體中皆測得這些藥物之存在。

Cyclophosphamide 為其中最常見之一，污水處理廠廢水中已測得其濃度為 6 ~ 17 ng/L^[1,2]，而在瑞士、中國及德國醫院廢水中測得 6 ~ 4,486 ng/L^[1,3,4]。其降解能力不佳且已由污水廠進入義大利之表面水體 (2.2 ~ 10.1 ng/L) (Zuccato *et al.*^[5]) 及蘇黎世湖中 (~ 0.06 ~ 0.17 ng/L)^[2]。另一常用藥物 5-fluorouracil 亦常於醫院廢水檢出顯著之濃度 (在奧地利醫院廢水中高達

124 ng/L^[6,7]，在法國醫院廢水中測得 0.09 ~ 4.0 ng/L^[8])；然而 5-fluorouracil 在表面水體中較少檢出^[9]。Ifosfamide 在德國、瑞士及澳洲污水處理廠出流水已測得 6 ~ 2,900 ng/L^[2,10,11,12]，而在中國及德國醫院廢水測得濃度高達 10,647 ng/L^[3,10]。

5-fluorouracil 廣泛用於結腸直腸癌和乳腺癌之治療^[13]，而 cyclophosphamide 常用於治療白血病、淋巴瘤及部分腦癌患者，cyclophosphamide 亦為免疫抑制劑用於自身免疫性疾病和器官移植後之治療^[13]，ifosfamide 為 cyclophosphamide 之衍生藥物，常用於子宮頸癌、肉瘤及淋巴瘤之治療^[14]，methotrexate 為廣泛用於治療急性淋巴性白血病、淋巴瘤及乳癌^[15]。中央健保局 (NHI) 之統計數據顯示 cyclophosphamide 使用量為 27 ~ 272 公斤/年，5-fluorouracil 為 74 ~ 297 公斤/年，methotrexate 為 6 ~ 12,489 公斤/年 (BNHI 2005)。然而 cyclophosphamide、5-fluorouracil、ifosfamide 及 methotrexate (結構式詳表 1) 之環境宿命資訊目前仍非常有限。Cyclophosphamide 及 ifosfamide 活性污泥培養

表 1 目標抗腫瘤藥物之結構式

Compounds	Structure	Compounds	Structure
Cyclophosphamide C ₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ P MW: 261.1		5-Fluorouracil C ₄ H ₃ FN ₂ O ₂ MW: 130.1	
Ifosfamide C ₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ P MW: 261.1		Methotrexate C ₂₀ H ₂₂ N ₈ O ₂ MW: 454.4	

實驗中證實其具環境持久性^[1,2,16]，而 5-fluorouracil 經過 50 天培養至多僅 30% 被去除^[17]。目前雖已有研究顯示經由自然光直接和間接之光解途徑可顯著減少各種藥物的環境濃度^[18-24]，抗腫瘤藥物之自然光降解行為及其光轉化及於環境水體中降解副產物之環境風險尚缺乏研究。

抗癌藥物於台灣環境水體之流佈

根據中華民國中央健保局的統計資料，methotrexate、cyclophosphamide 及 5-fluorouracil 為使用量較大（最大年使用量分別約為 12,500 公斤、272 公斤及 297 公斤）之抗癌藥物，由於這些藥物多屬於化學結構較複雜之有機物，其主要經由人體排泄進入廢水中而流入承受水體中，而許多研究已顯示此類化合物無法由傳統污水處理技術達到完全去除，若經由環境水體傳輸至鄰近水源將危及用水安全。根據 2011 ~ 2012 年針對台灣地區人口集中之台北及高屏地區之醫院廢水、河川水體及污水處理廠進行調查^[25]，篩選 13 處醫院廢水、20 處河川水

體及 1 處污水處理廠及集水區水源 11 處水體進行分析，發現醫院廢水、污水處理廠污水及河川水體普遍測得殘留的抗腫瘤藥物，尤其醫院廢水中之濃度顯著偏高，主要污染源集中於病床數較多之醫院。調查結果亦顯示台灣水體環境中高濃度之抗癌藥物主要來自醫院廢水，檢出頻率以 cyclophosphamide 及 5-fluorouracil 偏高而 ifosfamide 次之，在其他環境水體如河川及廢水處理廠進出流水中其分佈濃度亦顯著較高。5-fluorouracil 在醫院廢水中之濃度高達 1,477 ng/L，cyclophosphamide 最高濃度亦高達 1,169 ng/L。在河川水體中，5-fluorouracil 最高濃度達 161.5 ng/L，cyclophosphamide 最高濃度 96.0 ng/L 次之。高屏地區廢水處理廠進流水中 5-fluorouracil、cyclophosphamide 及 ifosfamide 之濃度皆偏高，分別為 302.1 ng/L、398.7 ng/L 及 204.6 ng/L，出流水中則以 5-fluorouracil（80 ng/L）分布濃度較顯著。翡翠水庫集水區水體則檢出相對濃度較低之 cyclophosphamide 及 ifosfamide，其最高濃度分別為 41.9 ng/L 及 15.1 ng/L，5-fluorouracil 則未檢出。



圖 1 現場取樣及水體樣品前處理流程

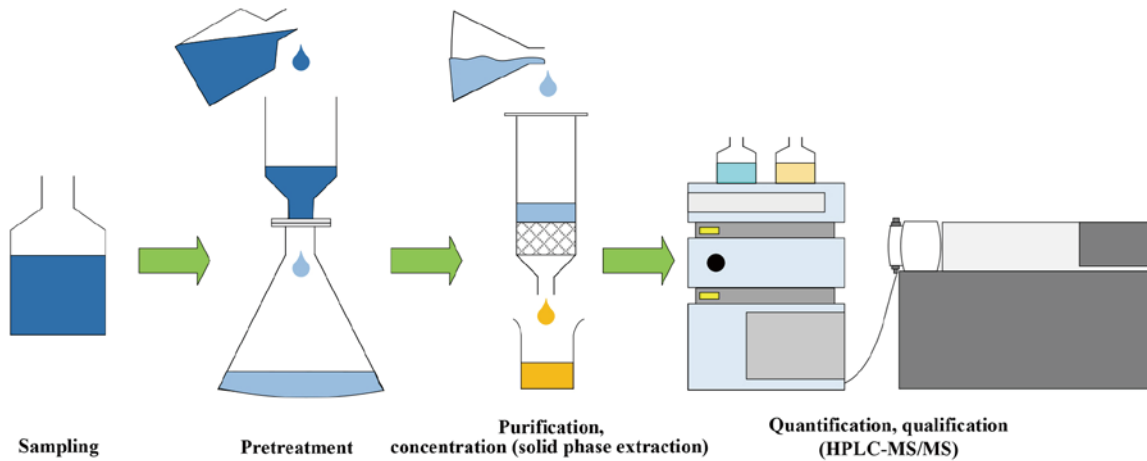


圖 2 水體樣品前處理至樣品分析流程

抗癌藥物之自然光分解機制

自然水體尤其是河川含有各種物質，包含：懸浮固體物 (SS)、溶解性有機物質 (DOMs)、重金屬、碳酸氫根離子 (HCO_3^-) 及硝酸根離子 (NO_3^-)，其中 DOMs、 HCO_3^- 及 NO_3^- 在太陽光照射下，會受到光能之激發而產生反應性物質 (photoreactants)，例如：hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$)、singlet oxygen ($^1\text{O}_2$)、triplet-state DOM ($^3\text{DOM}^*$) 及 aqueous electrons (e_{aq}^-)、alkyl peroxy radicals ($\text{ROO}\cdot$)、carbonate radicals ($\text{CO}_3\cdot^-$)，因此我們稱之為光感物質 (photosensitizers)。自然光分解為有機污染物光照後進行轉變的過程，通常我們將自然光解分為直接光解及間接光解。對太陽光之波長具吸收能力之有機物，在能量充足之情況下進行轉變而降解的過程，即稱為

直接光解。直接光解機制主要為化合物藉由直接吸收光能量並產生裂解轉變為較小分子物質之反應，此類化合物結構通常擁有雙鍵、苯環或羰基。透過光感物質吸光後產生的高反應性激發態物質後，與標的化合物接觸而進行降解之化學反應的過程則稱為間接光解。

由於環境水體為混合基質且成分複雜，經由間接光解產生的激發態物質非單一物種，過去少數相關研究多採用合成基質探討激發態物質 (photoreactants) 的反應性，目前仍極少文獻利用實際環境水體進行各種 photoreactants/photosensitizers 之自然光分解重要性判定。根據過去相關研究已指出主要影響間接光解的水體基質為 DOMs、硝酸根離子以及碳酸氫根離子，其中 DOMs 照光後主要產生 $^3\text{DOM}^*$ 與 $^1\text{O}_2$ 、硝酸根離子照光

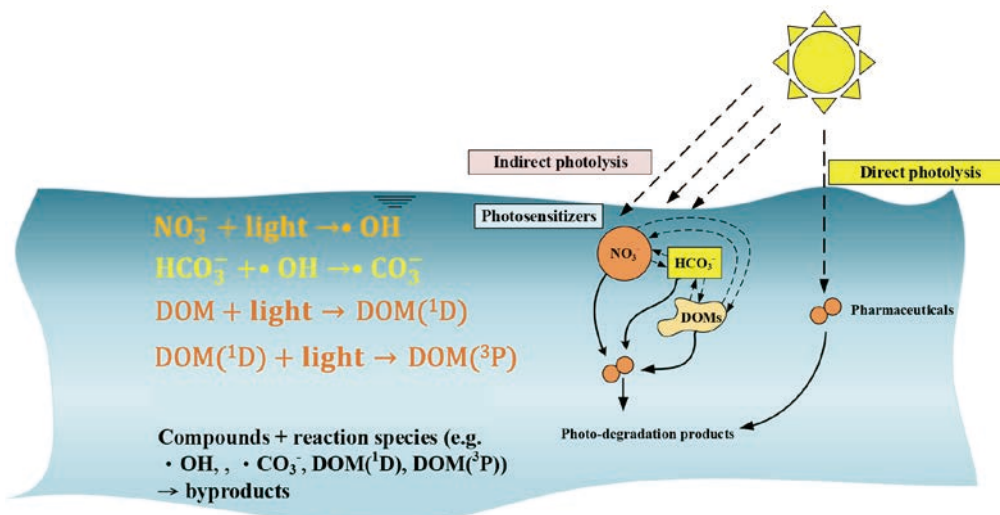


圖 3 環境水體中自然光分解機制示意圖

後產生 $\cdot\text{OH}$ 、碳酸氫根離子與 $\cdot\text{OH}$ 可生成 $\text{CO}_3\cdot^-$ ，歸納四種間接光解發態物質於環境水體中之來源與反應式如表 2 所示：

表 2 四種激發態物質於環境水體中的來源與反應式

Photoreactants	Source	Reaction mechanism
$^3\text{DOM}^*$	DOMs	$\text{DOM}+\text{h}\nu \rightarrow ^1\text{DOM}^* \rightarrow ^3\text{DOM}^*$
$^1\text{O}_2$	DOMs, O_2	$\text{DOM}+\text{h}\nu \rightarrow ^1\text{DOM}^* \rightarrow ^3\text{DOM}^*$ $^3\text{DOM}^*+\text{O}_2 \rightarrow ^1\text{O}_2$
$\cdot\text{OH}$	NO_3^-	$\text{NO}_3^-+\text{h}\nu \rightarrow \text{NO}_3^{\cdot-} \rightarrow \text{NO}_2+\cdot\text{O}^-$ $\cdot\text{O}^-+\text{H}_2\text{O} \rightarrow \cdot\text{OH}+\text{OH}^-$
$\text{CO}_3\cdot^-$	NO_3^- , HCO_3^-	$\text{NO}_3^-+\text{h}\nu \rightarrow \text{NO}_3^{\cdot-} \rightarrow \text{NO}_2+\cdot\text{O}^-$ $\cdot\text{O}^-+\text{H}_2\text{O} \rightarrow \cdot\text{OH}+\text{OH}^-$ $\cdot\text{OH}+\text{HCO}_3^- \rightarrow \text{CO}_3\cdot^-$

資料整理自 [26-28]

研究發現環境水體之特性如 pH、硝酸根離子及碳酸氫根離子皆為影響 5-fluorouracil 光降解速率之關鍵因子，而光感物質硝酸根離子為影響 cyclophosphamide 光降解速率之主要水質參數。比較不同水體基質中 5-fluorouracil 及 cyclophosphamide 之直接光降解實驗結果，顯示 DI water 中 5-fluorouracil 之光降解作用半衰期為 56 ± 11 小時，methotrexate 為 27.6 ± 3.7 小時，cyclophosphamide 及 ifosfamide 則無顯著之直接光解 [25]。

針對不同實際環境水體中之光解實驗顯示，典型的環境水體中碳酸氫根為最常見的無機陰離子，其中河川水中之硝酸根離子含量最高，由於水體中亦顯著含有碳酸氫根離子，因此 5-fluorouracil、cyclophosphamide、ifosfamide 及 methotrexate 在此環境下光解速率最快，其半衰期分別為 9.2 小時、 57 ± 6 小時、38 小時及 7.7 ± 0.2 小時。此結果說明環境水體之特性如硝酸根離子為影響 cyclophosphamide 光降解速率之主要水質參數，而 pH、硝酸根離子及碳酸氫根離子皆為影響 5-fluorouracil 光降解速率之關鍵因子，碳酸氫根離子為影響 ifosfamide 及 methotrexate 光降解速率之主要水質參數，而環境水體中碳酸氫根離子及碳酸鹽之濃度為 5-fluorouracil 與 $\text{CO}_3\cdot^-$ 作用降解之關鍵因子 [25]。

抗腫瘤藥物在水體中之環境風險

由於 5-fluorouracil 及 cyclophosphamide 在水體環境中檢出頻率及分布濃度皆高，而廢水處理程序對其無顯著處理成效，其流入環境水體雖可經由間接光解進行自然衰減，然而其衰減及分解速率緩慢，若長期

持續釋放至水體中將易累積於環境中而提高其對環境生態之風險。

一般化合物的毒性資料可分成急毒性與慢毒性兩種，這些研究將實驗生物，包含微生物、動植物等，觀察不同化合物之濃度或劑量對該生物造成的影響，可能造成死亡、基因變化、蛋白質變化等諸多影響，常見的生物毒性資料有半生物致死濃度 (half lethal concentration, LC_{50})、半有效濃度 (half maximal effect concentration, EC_{50})、半抑制濃度 (half maximal inhibitory concentration, IC_{50})、無觀察反應濃度 (no-observed-effect concentration, NOEC) 等，可用此以建立化合物之暴露安全評估準則。環境污染物之風險評估方式，乃計算該物的環境濃度 (predicted or measured environmental concentration) 與其預期無效濃度 (Predicted No Effect Concentration, PNEC) 之比值，亦稱風險商數 (RQ, risk quotient = MEC/PNEC)，藉此評估殘留物於環境水體的濃度是否造成危害，此值若低於 0.1，屬於可接受範圍；若該值介於 0.1 ~ 1，可能需要進一步調查此物質；若其值大於 1，則有必要詳細研究該污染物對環境之確切影響及應變措施 [29]。而 PNEC 的估算方式乃根據生物急毒性或慢毒性測試所得之數據，除以一評估係數 (assessment factor) 而得，然評估係數會因不同的生物毒性數據或不同的毒性測試物種而有所不同。

依據目前台灣各種水體環境中目標抗腫瘤藥物之最高濃度 (measured environmental concentration)，及國內外生態毒理試驗所得之 PNEC 之比值，計算所得到之廢水與表面水體風險商數結果顯示河川承受水體之抗腫瘤藥物殘留污染物濃度較低，主要可能經由河川之稀釋作用或自然衰減 (尤其是光解) 後其污染風險顯著降低。其中 5-fluorouracil 在醫院廢水中的最大濃度與環境最低無影響濃度之比值遠大於 1，其 RQ 值為 15，故宜針對醫療廢水進一步適當處理。此外，5-fluorouracil 光解副產物分析結果顯示，雖然 5-fluorouracil 可經由水體中硝酸鹽和碳酸氫鹽作用進行間接光解 (去除 93%)，其反應時間 42 小時內卻未發生礦化作用，此現象顯示藥物轉化為未知毒性之其它有機物 [30]。

由於抗腫瘤藥物多數具有生物活性且已流佈於醫院廢水及都市污水中，若未妥善處理將會流入飲用水源造成水質安全的疑慮。風險評估結果亦顯示目標抗腫瘤藥物中 cyclophosphamide 及 5-fluorouracil 為台灣醫院廢水及廢水處理廠中之高風險污染物，故抗腫瘤藥物於環境

水體中之流佈與自然光降解之副產物是否產生其他具環境危害性衝擊仍為需進一步探討之重要議題。

誌謝

本文資料來源與整理自科技部「水體環境中抗腫瘤藥物自然光宿命與其副產物之機制研究 - 激發態物質之光反應動力學」(研究編號: MOST 102-2221-E-002-009-MY3)、國家衛生研究院「國內水體環境中抗癌與管制藥品之來源探討與宿命評估」(研究編號: NHRI-EX104-10120PC)及科技部「高瞻計畫:科學 Online 科技部高瞻自然科學教學資源平台」。

參考文獻

1. Steger-Hartmann, T., Kümmerer, K. and Hartmann, A. (1997), "Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water", *Ecotoxicol. Environ. Safe*, 36(2), 174-179.
2. Buerge, I.J., Buser, H.R., Poiger, T. and Muller, M.D. (2006), "Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters", *Environmental Science & Technology*, 40, 7242-7250.
3. Yin, J., Shao, B., Zhang, J. and Li, K. (2010), "A preliminary study on the occurrence of cytostatic drugs in hospital effluents in Beijing, China", *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 84, 39-45.
4. Steger-Hartmann, T., Kümmerer, K. and Schecker, J. (1996), "Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by twostep solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry", *J. Chromatogr.*, A. 726 (1-2), 179-184.
5. Zuccato, E., Calamari, D., Natangelo, M. and Fanelli, R. (2000), "Presence of therapeutic drugs in the environment", *The Lancet*, 355(9217), 1789-1790.
6. Mahnik, S., Rizovski, B., Fuerhacker, M. and Mader, R. (2004), "Determination of 5-fluorouracil in hospital effluents", *Anal Bioanal Chem.*, 380, 31-35.
7. Mahnik, S.N., Lenz, K., Weissenbacher, N., Mader, R.M. and Fuerhacker, M. (2007), "Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system", *Chemosphere*, 66, 30-37.
8. Mullet, J.-U., Karolak, S., Fontova, A., Huart, B. and Levi, Y. (2009), "Development and validation of a sensitive and selective method using GC/MS-MS for quantification of 5-fluorouracil in hospital wastewater", *Anal Bioanal Chem.*, 394, 2203-2212.
9. Martin, J., Camacho-Munoz, D., Santos, J.L., Aparicio, I. and Alonso, E. (2011), "Simultaneous determination of a selected group of cytostatic drugs in water using high-performance liquid chromatography-triple-quadrupole mass spectrometry", *Journal of Separation Science*, 34, 3166-3177.
10. Kümmerer, K. (2004), *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, Springer London, Limited.
11. Ternes, T.A. (1998), "Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers", *Water Research*, 32(11), 3245-3260.
12. Buseti, F., Linge, K.L. and Heitz, A. (2009), "Analysis of pharmaceuticals in indirect potable reuse systems using solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry", *Journal of Chromatography*, A 1216, 5807-5818.
13. Ghoshal, K. and Jacob, S. T. (1997), "An alternative molecular mechanism of action of 5-fluorouracil, a potent anticancer drug", *Biochem. Pharmacol.*, 53 (11), 1569-1575.
14. Lo, Y., Shen, L.-J., Chen, W.-H., Dong, Y.-H. and Wu, F.-L.L. (2016), "Risk factors of ifosfamide-related encephalopathy in adult patients with cancer: A retrospective analysis", *Journal of the Formosan Medical Association*, 115, 744-751.
15. Jolivet, J., Cowan, K.H., Curt, G.A., Clendeninn, N.J. and Chabner, B.A. (1983), "The Pharmacology and Clinical Use of Methotrexate", *New England Journal of Medicine*, 309, 1094-1104.
16. Kümmerer, K., Steger-Hartmann, T. and Meyer, M. (1997), "Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage", *Water Research*, 31(11), 2705-2710.
17. Yu, J. T., Bouwer, E. J. and Coelhan, M. (2006), "Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent", *Agric. Water Manage.*, 86(1-2), 72-80.
18. Andreozzi, R., Raffaele, M. and Nicklas, P. (2003), "Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment", *Chemosphere*, 50(10), 1319-1330.
19. Boreen, A. L., Arnold, W. A. and McNeill, K. (2004), "Photochemical fate of sulfa drugs in the aquatic environment: Sulfa drugs containing five-membered heterocyclic groups", *Environmental Science & Technology*, 38(14), 3933-3940.
20. Lam, M.W. and Mabury, S.A. (2005), "Photodegradation of the pharmaceuticals atorvastatin, carbamazepine, levofloxacin, and sulfamethoxazole in natural waters", *Aquat. Sci.*, 67, 177-188.
21. Lin, A.Y.C. and Reinhard, M. (2005), "Photodegradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river water", *Environ Toxicol Chem* 2005; 24:1303-1309 Lovdahl, M.J., Priebe, S.R., 2000. Characterization of clinafloxacin photodegradation products by LC-MS/MS and NMR., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 23, 521-534.
22. Packer, J. L., Werner, J. J., Latch, D. E., McNeill, K. and Arnold, W. A. (2003), "Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: Naproxen, diclofenac, clofibrac acid, and ibuprofen", *Aquat. Sci.*, 65 (4), 342-351.
23. Piram, A., Salvador, A., Verne, C., Herbreteau, B. and Faure, R. (2008), "Photolysis of β -blockers in environmental waters", *Chemosphere*, 73 (8), 1265-1271.
24. Tixier, C., Singer, H. P., Oellers, S. and Muller, S. R. (2003), "Occurrence and fate of carbamazepine, clofibrac acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters", *Environ. Sci. Technol.*, 37(6), 1061-1068.
25. Lin A.Y.C., Lin YC, and Lee WN (2014), "Prevalence and Sunlight Photolysis of Controlled and Chemotherapeutic Drugs in Aqueous Environments", *Environmental Pollution*, 187, 170-181.
26. Mack, J. and Bolton, J.R. (1999), "Photochemistry of nitrite and nitrate in aqueous solution: A review", *J Photochem Photobiol.*, A 128, 1-13.
27. Mill, T. (1999), "Predicting photoreaction rates in surface waters", *Chemosphere* 38, 1379-1390.
28. Zafiriou, O.C., Jousot-Dubien, J., Zepp, R.G. and Zika, R.G. (1984), "Photochemistry of natural waters", *Environ Sci Technol.*, 18:358A-371A.
29. Komori, K., Y. Suzuki, M. Minamiyama and A. Harada, (2013), "Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk", *Environmental Monitoring and Assessment*, 185(6), 4529-4536.
30. Lin A.Y.C., Wang XH, and Lee WN (2013), "Phototransformation determines the fate of 5-fluorouracil and cyclophosphamide in Natural Surface Waters", *Environmental Science & Technology*, Apr., 47, 4104-4112. 